

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACVERIS® (Eculizumab)
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución paraperfusión IV.
Fortaleza:	10 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 30 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BIOCAD S.A.C, San Petersburgo, Federación de Rusia.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	BIOCAD S.A.C, San Petersburgo, Federación de Rusia. Centro de Producción PK2 Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	B-26-015-L04
Fecha de Inscripción:	9 de Abril de 2026
Composición:	
Cada mL contiene:	
Eculizumab	10,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

ACVERIS® está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

La evidencia del beneficio clínico está demostrada en pacientes con hemólisis con síntoma(s) clínico(s) indicativo(s) de alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusión (Ver Propiedades farmacodinámicas).

- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (Ver Propiedades farmacodinámicas).
- Miastenia gravis generalizada refractaria (MGg) en pacientes a partir de 6 años con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR) positivos (Ver Propiedades farmacodinámicas)

ACVERIS® está indicado en adultos para el tratamiento de:

– Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) en pacientes positivos para anticuerpos anti-aquaporina-4 (AQP4) con un curso recidivante de la enfermedad (Ver Propiedades farmacodinámicas).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ACVERIS®, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

No debe iniciarse el tratamiento con ACVERIS® en pacientes (Ver Advertencias especiales y precauciones de uso):

- con *Neisseria meningitidis* no resuelta;
- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deberán registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

No se espera que ACVERIS® afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de ACVERIS® aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben vacunarse al menos 2 semanas antes de recibir ACVERIS®, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con ACVERIS® supere los riesgos de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con ACVERIS® menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento con antibióticos profilácticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Las vacunas contra los serogrupos A, C, Y, W 135 y B, cuando estén disponibles, se recomiendan para prevenir los serogrupos meningocócicos comúnmente patógenos. Los pacientes deben recibir la vacunación de acuerdo con las directrices nacionales vigentes para el uso de vacunas.

La vacunación puede activar aún más el complemento. En consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, como la HPN, el SHUa, la MGg refractaria y NMOSD, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, como hemólisis (HPN), MAT (SHUa), exacerbación de la MG (MGg refractaria) o recaída (NMOSD). Por lo tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad después de la vacunación recomendada.

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos de infecciones meningocócicas graves o mortales en pacientes tratados con ACVERIS®. La sepsis es una presentación frecuente de las infecciones meningocócicas en pacientes tratados con ACVERIS® (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben ser vigilados para detectar signos tempranos de infección meningocócica, evaluados inmediatamente si se sospecha infección y tratados con los antibióticos adecuados si es necesario. Los pacientes deben ser informados de estos signos y síntomas y de los pasos a seguir para buscar atención médica inmediatamente. Los médicos deben comentar con los pacientes los beneficios y los riesgos del tratamiento con ACVERIS® y proporcionarles un folleto informativo para el paciente y una tarjeta de seguridad para el paciente (véase el prospecto para una descripción).

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con ACVERIS® debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes pueden tener una mayor susceptibilidad a las infecciones, especialmente con *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han notificado infecciones graves por especies de *Neisseria* (distintas de *Neisseria meningitidis*), incluidas infecciones gonocócicas diseminadas.

Los pacientes deben recibir información del prospecto para que sean más conscientes de las posibles infecciones graves y de los signos y síntomas de las mismas. Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Reacciones a la perfusión

La administración de ACVERIS® puede dar lugar a reacciones de perfusión o inmunogenicidad que podrían causar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia). En los estudios clínicos, 1 (0,9%) paciente con MGg refractaria experimentó una reacción a la perfusión que requirió la interrupción de ACVERIS®. Ningún paciente pediátrico con HPN, SHUa, MGg refractaria o NMOSD experimentó una reacción a la perfusión que requiriera la interrupción del tratamiento con ACVERIS®. La administración de ACVERIS® debe interrumpirse en todos los pacientes que experimenten reacciones graves a la perfusión y debe administrarse un tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

Se han detectado respuestas infrecuentes de anticuerpos en pacientes tratados con ACVERIS® en todos los estudios clínicos. En estudios controlados con placebo sobre HPN

se han notificado respuestas bajas de anticuerpos con una frecuencia (3,4%) similar a la del placebo (4,8%).

En pacientes con SHUa tratados con ACVERIS®, se detectaron anticuerpos frente a ACVERIS® en 3/100 (3%) mediante el estudio de formato puente ECL. 1/100 (1%) pacientes con SHUa tenían valores positivos bajos de anticuerpos neutralizantes.

En un estudio de MGg refractaria controlado con placebo, ninguno (0/62) de los pacientes tratados con ACVERIS® mostró respuesta de anticuerpos contra el fármaco durante las 26 semanas de tratamiento activo, mientras que en un estudio de extensión de MGg refractaria, un total de 3/117 (2,6%) en general dieron positivo para ADA en cualquier visita post-basal. Los resultados positivos de ADA parecían ser transitorios, ya que no se observaron títulos positivos en visitas posteriores, y no hubo hallazgos clínicos en estos pacientes que sugirieran un efecto de los títulos positivos de ADA.

En un estudio NMOSD controlado con placebo, 2/95 (2,1%) de los pacientes tratados con ACVERIS® mostraron respuesta de anticuerpos contra el fármaco tras el inicio del tratamiento. Ambos pacientes dieron negativo para anticuerpos neutralizantes. Las muestras ADA positivas fueron de bajo título y transitorias. No se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los eventos adversos.

Vacunación

Antes de iniciar el tratamiento con ACVERIS®, se recomienda que los pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y NMOSD inicien la vacunación de acuerdo con las directrices de inmunización vigentes. Además, todos los pacientes deben vacunarse contra las infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de recibir ACVERIS®, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con ACVERIS® supere los riesgos de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con ACVERIS® menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento con antibióticos profilácticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Las vacunas contra los serogrupos A, C, Y, W 135 y B, cuando estén disponibles, se recomiendan para prevenir los serogrupos meningocócicos comúnmente patógenos (véase Infección meningocócica).

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra las infecciones por Haemophilus influenzae y neumococo, y deben cumplir estrictamente las recomendaciones nacionales de vacunación para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar aún más el complemento. En consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, como la HPN, el SHUa, la MGg refractaria y NMOSD, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, como hemólisis (HPN), MAT (SHUa), exacerbación de la MG (MGg refractaria)

o recaída (NMOSD). Por lo tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad después de la vacunación recomendada.

Terapia anticoagulante

El tratamiento con ACVERIS® no debe alterar el tratamiento anticoagulante.

Terapias inmunosupresoras y anticolinesterásicas

MGg refractaria

Cuando se disminuyen o interrumpen los tratamientos inmunosupresores y anticolinesterásicos, debe vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad.

Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

Cuando se reduce o interrumpe el tratamiento inmunosupresor, debe vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de una posible recaída de NMOSD.

Control de laboratorio de la HPN

Los pacientes con HPN deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular, incluidos los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH). Los pacientes con HPN que reciben tratamiento con ACVERIS® deben someterse a un control similar de la hemólisis intravascular mediante la medición de los niveles de LDH y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro del programa de dosificación recomendado de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Control de laboratorio del SHUa

Los pacientes con SHUa que reciban tratamiento con ACVERIS® deben ser monitorizados para detectar microangiopatía trombótica midiendo el recuento de plaquetas, la LDH sérica y la creatinina sérica, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro del programa de dosificación recomendado de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento de la HPN

Si los pacientes con HPN interrumpen el tratamiento con ACVERIS®, deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. . La hemólisis grave se identifica por niveles séricos de LDH superiores al nivel previo al tratamiento, junto con cualquiera de los siguientes: disminución absoluta superior al 25% del tamaño del clon de HPN (en ausencia de dilución debida a la transfusión) en una semana o menos; un nivel de hemoglobina de <5 g/dL o una disminución de >4 g/dL en una semana o menos; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento del 50% del nivel de creatinina sérica; o trombosis. Se debe monitorizar a cualquier paciente que interrumpa el ACVERIS® durante al menos 8 semanas para detectar hemólisis grave y otras reacciones.

Si se produce una hemólisis grave tras la interrupción de ACVERIS®, considere los siguientes procedimientos/tratamientos: transfusión de sangre (glóbulos rojos empaquetados), o exanguinotransfusión si los glóbulos rojos de la HPN son >50% del total de glóbulos rojos por citometría de flujo; anticoagulación; corticosteroides; o reinstitución de ACVERIS®. En los estudios clínicos de HPN, 16 pacientes interrumpieron el régimen de tratamiento con ACVERIS®. No se observaron hemólisis graves.

Interrupción del tratamiento del SHUa

En algunos pacientes se han observado complicaciones de la microangiopatía trombótica (MAT) desde 4 semanas y hasta 127 semanas después de la interrupción del tratamiento con ACVERIS®. La interrupción del tratamiento sólo debe considerarse si está médicamente justificada.

En los estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con ACVERIS® con una mediana de seguimiento de 24 semanas. Se observaron 15 complicaciones graves por microangiopatía trombótica (MAT) en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento, y se produjeron 2 complicaciones graves por MAT en otros 2 pacientes que recibieron una pauta posológica reducida de ACVERIS® fuera de la pauta posológica aprobada (ver sección 4.2). Las complicaciones graves de la MAT se produjeron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, un polimorfismo de alto riesgo o un autoanticuerpo. En estos pacientes se produjeron otras complicaciones médicas graves, como empeoramiento grave de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a enfermedad renal terminal que requería diálisis. A pesar de la reiniciación de ACVERIS® tras su interrupción, en un paciente se produjo progresión a enfermedad renal terminal.

Si los pacientes con SHUa interrumpen el tratamiento con ACVERIS®, deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves de microangiopatía trombótica. La monitorización puede ser insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves de microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa tras la interrupción del ACVERIS®.

Las complicaciones graves de la microangiopatía trombótica tras la interrupción pueden identificarse por (i) dos de los siguientes síntomas, o la medición repetida de uno de ellos: una disminución del recuento de plaquetas del 25% o más en comparación con el valor basal o con el recuento plaquetario máximo durante el tratamiento con ACVERIS®; un aumento de la creatinina sérica del 25% o más en comparación con el valor basal o con el nadir durante el tratamiento con ACVERIS®; o un aumento de la LDH sérica del 25% o más en comparación con el valor basal o con el nadir durante el tratamiento con ACVERIS®; o (ii) uno de los siguientes síntomas: un cambio en el estado mental o convulsiones; angina de pecho o disnea; o trombosis.

Si se producen complicaciones graves de microangiopatía trombótica tras la interrupción de ACVERIS®, considerar la reinstauración del tratamiento con ACVERIS®, cuidados de apoyo con EP/IP, o medidas de apoyo apropiadas específicas para cada órgano, incluyendo soporte renal con diálisis, soporte respiratorio con ventilación mecánica o anticoagulación.

Interrupción del tratamiento para la MGg refractaria:

El uso de ACVERIS® en el tratamiento de la MGg refractaria sólo se ha estudiado en el contexto de la administración crónica. Los pacientes que interrumpan el tratamiento con ACVERIS® deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de exacerbación de la enfermedad.

Interrupción del tratamiento para NMOSD:

El uso de ACVERIS® en el tratamiento de NMOSD sólo se ha estudiado en el contexto de la administración crónica y no se ha caracterizado el efecto de la interrupción del ACVERIS®. Los pacientes que interrumpan el tratamiento con ACVERIS® deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de una posible recaída de NMOSD.

Material educativo

Todos los médicos que tengan intención de prescribir ACVERIS® deben asegurarse de que están familiarizados con la guía médica para la prescripción. Los médicos deben comentar con los pacientes los beneficios y los riesgos del tratamiento con ACVERIS® y proporcionarles un folleto informativo y una tarjeta de seguridad para el paciente.

Debe indicarse a los pacientes que si presentan fiebre, dolor de cabeza acompañado de fiebre y/o rigidez de nuca o sensibilidad a la luz, acudan inmediatamente al médico, ya que estos signos pueden ser indicativos de una infección meningocócica.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad de apoyo a partir de 33 estudios clínicos completados que incluyeron a 1.555 pacientes expuestos a ACVERIS® en poblaciones de enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg refractaria y NMOSD. La reacción adversa más frecuente fue el dolor de cabeza (sobre todo en la fase inicial de la dosis) y la más grave, la infección meningocócica.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas a partir de notificaciones espontáneas y en estudios clínicos completados con ACVERIS®, incluyendo estudios de

HPN, SHUa, MGg refractaria y NMOSD. Las reacciones adversas notificadas con una incidencia muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) con ACVERIS®, se enumeran por clase de órgano del sistema y término preferido. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Table 1: Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con ACVERIS®, incluidos pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y NMOSD, así como de la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones		Neumonía, Infección del tracto respiratorio superior, Bronquitis, Nasofaringitis, Infección del tracto urinario, Herpes oral	Infección meningocócica ^b , Sepsis, Shock séptico, Peritonitis, Infección de las vías respiratorias inferiores, Infección fúngica, Infección vírica, Absceso ^a , Celulitis, Gripe, Infección gastrointestinal, Cistitis, Infección, Sinusitis, Gingivitis	Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , Artritis bacteriana ^c , Infección gonocócica del tracto genitourinario, <i>Haemophilus influenzae</i> , Impétigo
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)				Melanoma maligno, Síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Anemia	Trombocitopenia, Linfopenia	Hemólisis*, Factor de coagulación anormal, Aglutinación de glóbulos rojos,

				Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves-Basedow
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, Ansiedad, Cambios de humor, Trastorno del sueño	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	Parestesia, Temblor, Disgeusia, Síncope	
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación conjuntival
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus, Vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión acelerada, Hipotensión, Sofoco, Trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor orofaríngeo	Disnea, Epistaxis, Irritación de garganta, Congestión nasal, Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Vómitos, Náuseas, Dolor abdominal	Estreñimiento, Dispepsia, Distensión abdominal	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Dolor gingival

Trastornos hepatobiliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, Prurito, Alopecia	Urticaria, eritema, Petequias, Hiperhidrosis, Piel seca, Dermatitis	Despigmentación cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Mialgia, Dolor en extremidad	Espasmos musculares, Dolor óseo, Dolor de espalda, Dolor de cuello	Trismus, Inflamación articular
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, Disuria, Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea del pene	Trastorno menstrual
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		Pirexia, Fatiga, Enfermedad gripal	Edema, Malestar torácico, Astenia, Dolor torácico, Dolor en el lugar de perfusión, Escalofríos	Extravasación, Parestesia en el punto de perfusión, Sensación de calor
Investigaciones			Alanina aminotransferasa aumentada, Aspartato aminotransferasa aumentada, Gamma-glutamilttransferasa aumentada, Hematocrito disminuido, Hemoglobina disminuida	Prueba de Coombs positiva ^c
Lesiones,		Reacción		

intoxicaciones y complicaciones del procedimiento		relacionada con la perfusión		
--	--	------------------------------	--	--

Estudios incluidos: Asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomiositis (C99-006), MGg refractaria (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), Psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). Versión de MedDRA 24.1.

* Ver apartado Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^a Absceso incluye el siguiente grupo de términos PT: Absceso de extremidad, Absceso colónico, Absceso renal, Absceso subcutáneo, Absceso dentario, Absceso hepatoesplénico, Absceso perirrectal, Absceso rectal.

^b Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de términos PT: Infección meningocócica, Sepsis meningocócica, Meningitis meningocócica, Infección por Neisseria.

^c RAM identificadas en informes post-comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los estudios clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica, que es una presentación común de las infecciones meningocócicas en pacientes tratados con ACVERIS® (ver sección 4.4).

Se han notificado otros casos de especies de Neisseria, incluida la sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* sin especificar.

Se detectaron anticuerpos contra ACVERIS® en el 2% de los pacientes con HPN mediante un estudio ELISA, en el 3% de los pacientes con SHUa y en el 2% de los pacientes con NMOSD mediante el estudio de formato puente ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria, no se observaron anticuerpos contra el fármaco. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

Se han notificado casos de hemólisis en el contexto de dosis omitidas o retrasadas de ACVERIS® en estudios clínicos de HPN (ver también sección 4.4).

Se han notificado casos de complicación por microangiopatía trombótica en el contexto de dosis de ACVERIS® omitidas o retrasadas en estudios clínicos de SHUa (véase también la sección 4.4).

Población pediátrica

En los niños y adolescentes con HPN (de edades comprendidas entre los 11 y los 18 años) incluidos en el estudio M07-005 sobre HPN pediátrica, el perfil de seguridad pareció similar

al observado en pacientes adultos con HPN. La reacción adversa más frecuente notificada en pacientes pediátricos fue el dolor de cabeza.

En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menos de 18 años) incluidos en los estudios de SHUa C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad pareció similar al observado en pacientes adultos con SHUa. Los perfiles de seguridad en los distintos subconjuntos de edad pediátrica parecen similares.

En los pacientes pediátricos con MGg refractaria (de 12 a menos de 18 años) incluidos en el estudio ECU-MG-303, el perfil de seguridad pareció similar al observado en pacientes adultos con MGg refractaria.

ACVERIS® no se ha estudiado en pacientes pediátricos con MGg refractaria o NMOSD.

Población anciana

No se notificaron diferencias globales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) y pacientes más jóvenes con MGg refractaria ($<$ 65 años) (ver sección 5.1).

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad de otros estudios clínicos

Se obtuvieron datos de seguridad de apoyo en 12 estudios clínicos finalizados que incluyeron a 934 pacientes expuestos a ACVERIS® en otras poblaciones de enfermedades distintas de la HPN, el SHUa, la MGg refractaria o NMOSD. Hubo un paciente no vacunado diagnosticado de glomerulonefropatía membranosa idiopática que experimentó meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedad distinta de HPN, SHUa, MGg refractaria o NMOSD fueron similares a las notificadas en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o NMOSD (véase la Tabla 1). Estos estudios clínicos no han revelado reacciones adversas específicas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

Posología y modo de administración:

ACVERIS® debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios.

La perfusión domiciliaria puede considerarse para pacientes que han tolerado bien las perfusiones en la clínica. La decisión de que un paciente reciba perfusiones a domicilio debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico tratante. Las perfusiones domiciliarias deben ser realizadas por un profesional sanitario cualificado.

Posología

En Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) en adultos:

El régimen de dosificación de la HPN para pacientes adultos (≥ 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 600 mg de ACVERIS® administrados mediante perfusión intravenosa de 25 a 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada semana durante las 4 primeras semanas.
- Fase de mantenimiento: 900 mg de ACVERIS® administrados mediante perfusión intravenosa de 25 - 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) durante la quinta semana, seguido de 900 mg de ACVERIS® administrados mediante perfusión intravenosa de 25 - 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

En el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), la miastenia gravis generalizada refractaria y el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica en adultos:

El régimen de dosificación para pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con SHUa, MGg refractaria y NMOSD consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 900 mg de ACVERIS® administrados mediante perfusión intravenosa de 25 a 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada semana durante las 4 primeras semanas.
- Fase de mantenimiento: 1.200 mg de ACVERIS® administrados mediante perfusión intravenosa de 25 - 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) durante la quinta semana, seguido de 1.200 mg de ACVERIS® administrados mediante perfusión intravenosa de 25 - 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

MGg refractaria: Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica suele alcanzarse a las 12 semanas de tratamiento con ACVERIS®.

Debe considerarse la interrupción de la terapia en un paciente que no muestre evidencia de beneficio terapéutico a las 12 semanas.

Pacientes pediátricos con HPN, SHUa o MGg refractaria:

Los pacientes pediátricos con HPN, SHUa o MGg refractaria con peso corporal ≥ 40 kg se tratan con las recomendaciones de dosificación para adultos.

En pacientes pediátricos con HPN, SHUa o MGg refractaria con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de ACVERIS® consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30 a <40 kg	600 mg semanales durante las 2 primeras semanas	900 mg en la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 a <30 kg	600 mg semanales	600 mg en la 3ª semana; después 600 mg

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
	durante las 2 primeras semanas	cada 2 semanas
10 a <20 kg	600 mg dosis única en la semana 1	300 mg en la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 a <10 kg	300 mg dosis única en la semana 1	300 mg en la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

ACVERIS® no se ha estudiado en pacientes con HPN o MGg refractaria que pesen menos de 40 kg. La posología de ACVERIS® para su uso en pacientes pediátricos con HPN o pacientes con MGg refractaria que pesen menos de 40 kg es idéntica a la recomendación de dosis basada en el peso proporcionada para pacientes pediátricos con SHUa. Basándose en los datos farmacocinéticos (PK)/farmacodinámicos (PD) disponibles en pacientes con SHUa y HPN tratados con ACVERIS®, se espera que este régimen de dosis basado en el peso corporal para pacientes pediátricos dé lugar a un perfil de eficacia y seguridad similar al de los adultos. Para los pacientes con MGg refractaria que pesen menos de 40 kg, también se espera que este régimen de dosis basado en el peso corporal dé lugar a un perfil de eficacia y seguridad similar al de los adultos.

ACVERIS® no se ha estudiado en pacientes pediátricos con NMOSD.

Se requiere una dosis suplementaria de ACVERIS® en caso de plasmaféresis (PP), recambio plasmático (PE) o infusión de plasma fresco congelado (PI) concomitantes, tal como se describe a continuación:

Tipo de intervención con plasma	Dosis más reciente de ACVERIS®	Dosis suplementaria de ACVERIS® con cada intervención PP/PE/PI	Plazos de la dosis suplementaria de ACVERIS®
Plasmaféresis o recambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o recambio plasmático	En los 60 minutos siguientes a cada plasmaféresis o recambio plasmático
	≥600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o recambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por perfusión de plasma fresco congelado	60 minutos antes de cada perfusión de plasma fresco congelado

Abreviaturas: PP/PE/PI = plasmaféresis/intercambio plasmático/infusión de plasma

Se requiere una dosis suplementaria de ACVERIS® en caso de tratamiento concomitante con inmunoglobulina intravenosa (IVIg), tal como se describe a continuación (ver también sección 4.5):

Dosis de ACVERIS® más reciente	Dosis suplementaria de ACVERIS®	Momento de administración de la dosis suplementaria de ACVERIS®
≥ 900 mg	600 mg por ciclo de IVIg	Tan pronto como sea posible después del ciclo de IVIg
≤ 600 mg	300 mg por ciclo de IVIg	

Seguimiento del tratamiento

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT) (ver sección 4.4 Monitorización de laboratorio del SHUa). Se recomienda continuar el tratamiento con ACVERIS® durante toda la vida del paciente, a menos que la interrupción de ACVERIS® esté clínicamente indicada (ver sección 4.4).

Mayores

ACVERIS® puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay pruebas que sugieran la necesidad de tomar precauciones especiales cuando se trata a personas de edad avanzada, aunque la experiencia con ACVERIS® en esta población de pacientes es todavía limitada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.1).

Deterioro hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ACVERIS® en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ACVERIS® en niños menores de 6 años con MGg refractaria.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ACVERIS® en niños menores de 18 años con NMOSD.

Vía de administración

No administrar como inyección intravenosa o en bolo. ACVERIS® sólo debe administrarse mediante perfusión intravenosa como se describe a continuación.

Para instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

La solución diluida de ACVERIS® debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante 25 - 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) en adultos y 1-4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años mediante alimentación por gravedad, una bomba tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger la solución diluida de ACVERIS® de la luz durante la administración al paciente.

Los pacientes deben ser monitorizados durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de ACVERIS®, la perfusión puede ralentizarse o interrumpirse a discreción del médico. Si la perfusión se ralentiza, el tiempo total de perfusión no puede exceder de dos horas en adultos y de cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Los datos sobre seguridad de las perfusiones domiciliarias son limitados, por lo que se recomienda tomar precauciones adicionales en el entorno domiciliario, como la disponibilidad de tratamiento de urgencia en caso de reacciones a la perfusión o anafilaxia. Las reacciones a la perfusión se describen en las secciones 4.4 y 4.8 del SmPC.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción. Basándose en el posible efecto inhibitor de ACVERIS® sobre la citotoxicidad dependiente del complemento de rituximab, ACVERIS® puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

Se ha demostrado que el intercambio de plasma (PE), la plasmaféresis (PP), la infusión de plasma fresco congelado (PI) y la inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) reducen los niveles séricos de ACVERIS®. En estos casos se requiere una dosis suplementaria de ACVERIS®. Consulte la sección 4.2 para obtener orientación en caso de que el tratamiento concomitante con EP, PP, IP o IVIg pueda interferir.

El uso concomitante de ACVERIS® con inmunoglobulina intravenosa (IVIg) puede reducir la eficacia de ACVERIS®. Se debe vigilar estrechamente por si se reduce la eficacia de ACVERIS®.

El uso concomitante de ACVERIS® con bloqueantes del receptor Fc neonatal (FcRn) puede disminuir las exposiciones sistémicas y reducir la eficacia de ACVERIS®. Se debe vigilar estrechamente por si se reduce la eficacia de ACVERIS®.

Uso en embarazo y lactancia:

Debe considerarse el uso de métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de tratamiento con ACVERIS® en mujeres en edad fértil.

Embarazo

No existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con ACVERIS®. Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos a ACVERIS® (menos de 300

resultados de embarazos) indican que no existe un mayor riesgo de malformaciones fetales o toxicidad feto-neonatal. Sin embargo, debido a la falta de estudios bien controlados, sigue habiendo incertidumbres. Por lo tanto, se recomienda un análisis individual de riesgos y beneficios antes de iniciar y durante el tratamiento con ACVERIS® en mujeres embarazadas. En caso de que dicho tratamiento se considere necesario durante el embarazo, se recomienda un estrecho seguimiento materno y fetal de acuerdo con las directrices locales.

No se han realizado estudios de reproducción animal con ACVERIS® (ver sección 5.3).

Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana, por lo que el ACVERIS® podría causar una inhibición terminal del complemento en la circulación fetal. Por lo tanto, sólo debe administrarse ACVERIS® a una mujer embarazada si es claramente necesario.

Lactancia

No se prevén efectos en el recién nacido / lactante amamantado, ya que los limitados datos disponibles sugieren que ACVERIS® no se excreta en la leche materna humana. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos disponibles, deben tenerse en cuenta los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de ACVERIS® de la madre y cualquier posible efecto adverso del ACVERIS® o de la enfermedad materna subyacente sobre el niño amamantado.

Fertilidad

No se ha realizado ningún estudio específico del ACVERIS® sobre la fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

ACVERIS® tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

No se ha notificado ningún caso de sobredosis en estudios clínicos.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AJ01.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agente antineoplásicos e inmunomoduladores; L04: Agentes inmunosupresores; L04A: Agentes inmunosupresores; L04AJ: Inhibidores del complemento.

ACVERIS® es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG2/4k humanizado que se une a la proteína del complemento C5 humana e inhibe la activación del complemento terminal. El anticuerpo ACVERIS® contiene regiones constantes humanas y regiones determinantes de la complementariedad murinas injertadas en las regiones variables de las cadenas ligera y pesada del marco humano. El ACVERIS® está compuesto por dos cadenas pesadas de 448

aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa.

ACVERIS® se produce en un sistema de expresión de mieloma murino (línea celular NS0) y se purifica mediante cromatografía de afinidad e intercambio iónico. El proceso de fabricación de la sustancia farmacéutica a granel también incluye pasos específicos de inactivación y eliminación viral.

Mecanismo de acción

ACVERIS®, el principio activo de ACVERIS®, es un inhibidor terminal del complemento que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con alta afinidad, inhibiendo así su escisión a C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo terminal del complemento C5b-9. ACVERIS® preserva los componentes tempranos de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de microorganismos y la eliminación de complejos inmunes.

En los pacientes con HPN, la activación terminal incontrolada del complemento y la hemólisis intravascular mediada por el complemento resultante se bloquean con el tratamiento con ACVERIS®.

En la mayoría de los pacientes con HPN, unas concentraciones séricas de ACVERIS® de aproximadamente 35 microgramos/mL son suficientes para una inhibición esencialmente completa de la hemólisis intravascular terminal mediada por el complemento.

En la HPN, la administración crónica de ACVERIS® produjo una reducción rápida y sostenida de la actividad hemolítica mediada por el complemento.

En los pacientes con SHUa, la activación terminal incontrolada del complemento y la microangiopatía trombótica mediada por el complemento resultante se bloquean con el tratamiento con ACVERIS®.

Todos los pacientes tratados con ACVERIS®, cuando se administró según las recomendaciones, demostraron una reducción rápida y sostenida de la actividad terminal del complemento. En todos los pacientes con SHUa, concentraciones séricas de ACVERIS® de aproximadamente 50 - 100 microgramos/mL son suficientes para una inhibición esencialmente completa de la actividad terminal del complemento.

En el SHUa, la administración crónica de ACVERIS® produjo una reducción rápida y sostenida de la microangiopatía trombótica mediada por el complemento.

En los pacientes refractarios a la MGg, la activación incontrolada del complemento terminal provoca una lisis dependiente del complejo de ataque de membrana (MAC) y una inflamación dependiente de C5a en la unión neuromuscular (NMJ) que conduce al fallo de la transmisión neuromuscular. La administración crónica de ACVERIS® produce una inhibición inmediata, completa y sostenida de la actividad terminal del complemento (concentraciones séricas de ACVERIS® \geq 116 microgramos/mL).

En los pacientes con NMOSD, la activación terminal incontrolada del complemento causada por autoanticuerpos contra AQP4 conduce a la formación de la MAC y a una inflamación dependiente de C5a que provoca la necrosis de los astrocitos y el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, así como la muerte de los oligodendrocitos y neuronas circundantes. La administración crónica de ACVERIS® produce una inhibición inmediata, completa y sostenida de la actividad terminal del complemento (concentraciones séricas de ACVERIS® \geq 116 microgramos/mL).

Eficacia clínica y seguridad

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La seguridad y eficacia de ACVERIS® en pacientes con HPN con hemólisis se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración (C04-001). Los pacientes con HPN también fueron tratados con ACVERIS® en un estudio de un solo grupo de 52 semanas de duración (C04-002), y en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Los pacientes recibieron la vacuna meningocócica antes de recibir ACVERIS®. En todos los estudios, la dosis de ACVERIS® fue de 600 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas, seguida de 900 mg 7 ± 2 días después, y luego 900 mg cada 14 ± 2 días durante toda la duración del estudio. ACVERIS® se administró en perfusión intravenosa durante 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos). También se inició un Registro observacional no intervencionista en pacientes con HPN (M07-001) para caracterizar la historia natural de la HPN en pacientes no tratados y los resultados clínicos durante el tratamiento con ACVERIS®.

En el estudio C04-001 (TRIUMPH) se asignó aleatoriamente a pacientes con HPN con al menos 4 transfusiones en los 12 meses anteriores, confirmación por citometría de flujo de al menos un 10% de células de HPN y recuentos plaquetarios de al menos 100.000/microlitro a ACVERIS® (n = 43) o placebo (n = 44). Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a un periodo de observación inicial para confirmar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos e identificar la concentración de hemoglobina (el "punto de referencia") que definiría la estabilización de la hemoglobina de cada paciente y los resultados de la transfusión. El valor de referencia de la hemoglobina fue inferior o igual a 9 g/dL en los pacientes con síntomas e inferior o igual a 7 g/dL en los pacientes sin síntomas. Los criterios primarios de valoración de la eficacia fueron la estabilización de la hemoglobina (pacientes que mantuvieron una concentración de hemoglobina por encima del punto de referencia de hemoglobina y evitaron cualquier transfusión de glóbulos rojos durante todo el periodo de 26 semanas) y la necesidad de transfusión sanguínea. La fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud fueron criterios de valoración secundarios relevantes. La hemólisis se controló principalmente mediante la medición de los niveles séricos de LDH, y la proporción de GR con HPN se controló mediante citometría de flujo. Los pacientes que recibían

anticoagulantes y corticosteroides sistémicos al inicio del estudio continuaron con esta medicación. Las principales características basales estaban equilibradas (véase la Tabla 2). En el estudio no controlado C04-002 (SHEPHERD), pacientes con HPN con al menos una transfusión en los 24 meses anteriores y al menos 30.000 plaquetas/microlitro recibieron ACVERIS® durante un periodo de 52 semanas. La medicación concomitante incluía agentes antitrombóticos en el 63% de los pacientes y corticosteroides sistémicos en el 40%. Las características basales se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos demográficos y características de los pacientes en C04-001 y C04-002

Parámetro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	ACVERIS® N = 43	ACVERIS® N = 97
Edad media (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexo - Mujer (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antecedentes de anemia aplásica o MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulantes concomitantes (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Esteroides/inmunosupresores concomitantes Tratamientos (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Tratamiento interrumpido	10	2	1
PRBC en los 12 meses anteriores (mediana [Q1,Q3])	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Nivel medio de Hgb (g/dL) en el punto de consigna (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Niveles de LDH antes del tratamiento (mediana, U/L)	2234,5	2032,0	2051,0
Hemoglobina libre al inicio del estudio (mediana, mg/dL)	46,2	40,5	34,9

En TRIUMPH, los pacientes del estudio tratados con ACVERIS® presentaron una reducción significativa ($p < 0,001$) de la hemólisis, lo que se tradujo en una mejoría de la anemia, indicada por una mayor estabilización de la hemoglobina y una menor necesidad de transfusiones de glóbulos rojos, en comparación con los pacientes tratados con placebo (véase la Tabla 3). Estos efectos se observaron entre los pacientes dentro de cada uno de los tres estratos de transfusión de GR previos al estudio (4 - 14 unidades; 15 - 25 unidades; > 25 unidades). Tras 3 semanas de tratamiento con ACVERIS®, los pacientes manifestaron menos fatiga y una mejor calidad de vida relacionada con la salud. Debido al tamaño de la

muestra y a la duración del estudio, no pudieron determinarse los efectos de ACVERIS® sobre los eventos trombóticos. En el estudio SHEPHERD, 96 de los 97 pacientes inscritos completaron el estudio (un paciente falleció tras un evento trombótico). La reducción de la hemólisis intravascular medida por los niveles séricos de LDH se mantuvo durante el periodo de tratamiento y se tradujo en una mayor evitación de transfusiones, una menor necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y menos fatiga. Véase la tabla 3.

Tabla 3: Resultados de eficacia en C04-001 y C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	ACVERIS® N = 43	Valor p	ACVERIS® N = 97	Valor p
Porcentaje de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizados al final del estudio	0	49	< 0,001	N/A	
PRBC transfundidos durante el tratamiento (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Evitación de transfusiones durante el tratamiento (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Niveles de LDH al final del estudio (mediana, U/L)	2,167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC de LDH al final del estudio (mediana, U/L x Día)	411,822	58,587	< 0,001	-632,264	< 0,001
Hemoglobina libre al final del estudio (mediana, mg/dL)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatiga (tamaño del efecto)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Los resultados del estudio C04-002 se refieren a comparaciones antes y después del tratamiento.

De los 195 pacientes procedentes de los estudios C04-001, C04-002 y otros estudios iniciales, se incluyeron pacientes con HPN tratados con ACVERIS® en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Todos los pacientes mantuvieron una reducción de la hemólisis intravascular durante un tiempo total de exposición a ACVERIS® que osciló entre 10 y 54 meses. Se produjeron menos eventos trombóticos con el tratamiento con ACVERIS® que durante el mismo periodo de tiempo anterior al tratamiento. Sin embargo, este hallazgo se demostró en estudios clínicos no controlados.

Se utilizó el registro de HPN (M07-001) para evaluar la eficacia de ACVERIS® en pacientes con HPN sin antecedentes de transfusión de glóbulos rojos. Estos pacientes presentaban

una elevada actividad de la enfermedad, definida por una hemólisis elevada (LDH $\geq 1,5x$ ULN) y la presencia de síntoma(s) clínico(s) relacionado(s): fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad respiratoria (disnea), anemia (hemoglobina <100 g/L), acontecimiento vascular adverso grave (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil.

En el Registro de HPN, se observó que los pacientes tratados con ACVERIS® presentaban una reducción de la hemólisis y de los síntomas asociados. A los 6 meses, los pacientes tratados con ACVERIS® sin antecedentes de transfusión de GR presentaban niveles de LDH significativamente reducidos ($p < 0,001$) (mediana de LDH de 305 U/L; Tabla 4). Además, el 74% de los pacientes sin antecedentes de transfusión y tratados con ACVERIS® experimentaron mejoras clínicamente significativas en la puntuación FACIT-Fatiga (es decir, aumento de 4 puntos o más) y el 84% en la puntuación EORTC de fatiga (es decir, disminución de 10 puntos o más).

Tabla 4: Resultados de eficacia (nivel de LDH y FACIT-Fatiga) en pacientes con HPN sin antecedentes de transfusión en M07-001

	M07-001
Parámetro	ACVERIS® Sin transfusión
Nivel de LDH al inicio del estudio (mediana, U/L)	N=43 1447
Nivel de LDH a los 6 meses (mediana, U/L)	N=36 305
Puntuación FACIT-Fatiga al inicio del estudio (mediana)	N=25 32
Puntuación FACIT-Fatiga en la última evaluación disponible (mediana)	N=31 44

La fatiga FACIT se mide en una escala de 0-52, en la que los valores más altos indican menos fatiga

Síndrome Urémico Hemolítico Atípico

Para evaluar la eficacia de ACVERIS® en el tratamiento del SHUa se utilizaron datos de 100 pacientes en cuatro estudios prospectivos controlados, tres en pacientes adultos y adolescentes (C08-002A/B C08-003A/B, C10-004) uno en pacientes pediátricos y adolescentes (C10-003) y 30 pacientes en un estudio retrospectivo (C09-001r).

El estudio C08-002A/B fue un estudio prospectivo, controlado y abierto en el que se incluyeron pacientes en la fase inicial del SHUa con evidencia de manifestaciones clínicas

de microangiopatía trombótica, recuento de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/L$ a pesar de EP/IP, y LDH y creatinina sérica por encima de los límites superiores de la normalidad.

El estudio C08-003A/B fue un estudio prospectivo, controlado y abierto que incluyó a pacientes con SHUa a largo plazo sin evidencia aparente de manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica y que recibían EP/IP crónica (≥ 1 tratamiento de EP/IP cada dos semanas y no más de 3 tratamientos de EP/IP/semana durante al menos 8 semanas antes de la primera dosis). Los pacientes de ambos estudios prospectivos fueron tratados con ACVERIS® durante 26 semanas y la mayoría de ellos se inscribieron en un estudio de extensión abierto a largo plazo. Todos los pacientes incluidos en ambos estudios prospectivos tenían un nivel de ADAMTS-13 superior al 5%.

Los pacientes recibieron la vacuna meningocócica antes de recibir ACVERIS® o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. En todos los estudios, la dosis de ACVERIS® en pacientes adultos y adolescentes con SHUa fue de 900 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas, seguida de 1.200 mg 7 ± 2 días después, y luego 1.200 mg cada 14 ± 2 días durante toda la duración del estudio. ACVERIS® se administró en perfusión intravenosa durante 35 minutos. La pauta posológica en pacientes pediátricos y adolescentes con un peso inferior a 40 kg se definió basándose en una simulación farmacocinética (PK) que identificó la dosis y pauta recomendadas en función del peso corporal (ver sección 4.2).

Los criterios de valoración primarios incluyeron el cambio en el recuento de plaquetas con respecto al valor basal en el estudio C08-002A/B y el estado libre de eventos de microangiopatía trombótica (MAT) en el estudio C08-003A/B. Los criterios de valoración adicionales incluyeron la tasa de intervención de MAT, la normalización hematológica, la respuesta completa a MAT, los cambios en LDH, la función renal y la calidad de vida. El estado libre de eventos de MAT se definió como la ausencia durante al menos 12 semanas de lo siguiente: disminución del recuento de plaquetas de $> 25\%$ con respecto al valor basal, PE/PI y nueva diálisis. Las intervenciones de MAT se definieron como PE/PI o nueva diálisis. La normalización hematológica se definió como la normalización de los recuentos de plaquetas y de los niveles de LDH mantenida durante ≥ 2 mediciones consecutivas durante ≥ 4 semanas. La respuesta completa a la MAT se definió como la normalización hematológica y una reducción $\geq 25\%$ de la creatinina sérica sostenida en ≥ 2 mediciones consecutivas durante ≥ 4 semanas.

Las características basales se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Datos demográficos y características de los pacientes en C08-002A/B y C08-003A/B

Parámetro	C08-002A/B	C08-003A/B
-----------	------------	------------

	ACVERIS® N = 17	ACVERIS® N = 20
Tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico hasta el cribado en meses, mediana (mín., máx.)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tiempo transcurrido desde la manifestación clínica actual de MAT hasta el cribado en meses, mediana (mín., máx.)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Número de sesiones de EP/IP para la manifestación clínica actual de MAT, mediana (mín., máx.)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Número de sesiones de EPI en los 7 días anteriores a la primera dosis de ACVERIS®, mediana (mín., máx.)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Recuento inicial de plaquetas ($\times 10^9/L$), media (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH basal (U/L), media (SD)	323 (138)	223 (70)
Pacientes sin mutación identificada, n (%)	4 (24)	6 (30)

Los pacientes del estudio aHUS C08-002 A/B recibieron ACVERIS® durante un mínimo de 26 semanas. Una vez finalizado el periodo de tratamiento inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo ACVERIS® al inscribirse en un estudio de extensión. En el estudio aHUS C08-002A/B, la duración media del tratamiento con ACVERIS® fue de aproximadamente 100 semanas (intervalo: 2 semanas a 145 semanas).

Tras el inicio de ACVERIS® se observó una reducción de la actividad terminal del complemento y un aumento del recuento de plaquetas en relación con el valor basal. Se observó una reducción de la actividad terminal del complemento en todos los pacientes tras el inicio de ACVERIS®. La Tabla 6 resume los resultados de eficacia del Estudio aHUS C08-002A/B. Todas las tasas de los criterios de valoración de eficacia mejoraron o se mantuvieron durante los 2 años de tratamiento. Todos los respondedores mantuvieron una respuesta completa a la MAT. Cuando el tratamiento se continuó durante más de 26 semanas, otros dos pacientes alcanzaron y mantuvieron una respuesta completa a la MAT debido a la normalización de la LDH (1 paciente) y a la disminución de la creatinina sérica (2 pacientes).

La función renal, medida por la TFGe, mejoró y se mantuvo durante el tratamiento con ACVERIS®. Cuatro de los cinco pacientes que necesitaban diálisis al inicio del estudio pudieron interrumpir la diálisis mientras duró el tratamiento con ACVERIS®, y un paciente

desarrolló una nueva necesidad de diálisis. Los pacientes declararon haber mejorado su calidad de vida relacionada con la salud.

En el estudio aHUS C08-002A/B, las respuestas a ACVERIS® fueron similares en pacientes con y sin mutaciones identificadas en genes que codifican proteínas del factor regulador del complemento.

Los pacientes del estudio aHUS C08-003A/B recibieron ACVERIS® durante un mínimo de 26 semanas. Una vez finalizado el periodo de tratamiento inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo ACVERIS® al inscribirse en un estudio de extensión. En el estudio aHUS C08-003A/B, la duración media del tratamiento con ACVERIS® fue de aproximadamente 114 semanas (intervalo: 26 a 129 semanas). La Tabla 6 resume los resultados de eficacia del Estudio aHUS C08-003A/B.

En el estudio aHUS C08-003A/B, las respuestas a ACVERIS® fueron similares en pacientes con y sin mutaciones identificadas en genes que codifican proteínas del factor regulador del complemento. Se observó una reducción de la actividad terminal del complemento en todos los pacientes tras el inicio de ACVERIS®. Todas las tasas de los criterios de valoración de la eficacia mejoraron o se mantuvieron durante 2 años de tratamiento. Todos los respondedores mantuvieron una respuesta completa a la MAT. Cuando el tratamiento se prolongó durante más de 26 semanas, otros seis pacientes lograron y mantuvieron una respuesta completa a la MAT debido a una disminución de la creatinina sérica. Ningún paciente requirió nueva diálisis con ACVERIS®. La función renal, medida por la mediana de la TFGe, aumentó durante el tratamiento con ACVERIS®.

Tabla 6: Resultados de eficacia en los estudios prospectivos del SHUa C08-002A/B y C08-003A/B

	C08-002A/B		C08-003A/B	
	N=17		N=20	
	A las 26 semanas	A los 2 años ¹	A las 26 semanas	A los 2 años ¹
Normalización del recuento de plaquetas	14 (82)	15(88)	18 (90)	18 (90)
Todos los pacientes, n (%) (IC 95%)	(57-96)	(64-99)	(68-99)	(68-99)
Pacientes con valores basales anormales, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Estado libre de eventos de MAT, n (%) (IC 95%)	15(88) (64-99)	15(88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Tasa de intervención del MAT	0,88	0,88	0,23	0,23
Tasa diaria pre-ACVERIS®, mediana	(0,04, 1,59)	(0,04,	(0,05,	(0,05,

(min, máx)	0 (0, 0,31)	1,59)	1,09)	1,09)
Tasa diaria durante uso de ACVERIS®, mediana (mín, máx)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
Valor P	P <0,0001	P <0,0001	P <0,0001	P <0,0001
Mejoría de CKD por estadio ≥ 1 , n (%) (IC 95%)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
cambio en la TFGe mL/min/1,73 m ² : mediana (intervalo)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
mejora de la TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m ² , n (%) (IC 95%)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Cambio en Hgb > 20g/L, n (%) (IC 95%)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Normalización hematológica, n (%) (IC 95%)	13 (76) (50-93)	15(88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Respuesta completa de MAT, n (%) (IC 95%)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Al corte de los datos (20 de abril de 2012)

² Estudio C08-002: 3 pacientes recibieron ESA que se interrumpió tras el inicio de ACVERIS®

³ Estudio C08-003: 8 pacientes recibieron ESA que se interrumpió en 3 de ellos durante el tratamiento con ACVERIS®

En el estudio C10-004 de SHUa participaron 41 pacientes que presentaban signos de microangiopatía trombótica (MAT). Para poder inscribirse, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas < límite inferior del rango normal (LLN), evidencia de hemólisis, como una elevación de la LDH sérica, y creatinina sérica por encima de los límites superiores de la normalidad, sin necesidad de diálisis crónica. La mediana de edad de los pacientes era de 35 años (rango: 18 a 80 años). Todos los pacientes incluidos en el estudio aHUS C10-004 tenían un nivel de ADAMTS-13 superior al 5%. El 51% de los pacientes tenían una mutación identificada del factor regulador del complemento o un autoanticuerpo. Un total de 35 pacientes recibieron EP/PI antes de ACVERIS®. La Tabla 7 resume las principales características clínicas y relacionadas con la enfermedad de los pacientes incluidos en el aHUS C10-004.

Tabla 7: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio aHUS C10-004

Parámetro	Estudio aHUS C10-
-----------	-------------------

	004 N = 41
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SHUa hasta la primera dosis del estudio (meses), mediana (mín., máx.)	0,79 (0,03, 311)
Tiempo transcurrido desde la manifestación clínica actual de MAT hasta la primera dosis del estudio (meses), mediana (mín., máx.)	0,52 (0,03, 19)
Recuento inicial de plaquetas ($\times 10^9/L$), mediana (mín, máx)	125 (16, 332)
LDH basal (U/L), mediana (mín., máx.)	375 (131, 3318)
TFGe basal (mL/min/1,73m ²), mediana (mín, máx)	10 (6, 53)

Los pacientes del estudio aHUS C10-004 recibieron ACVERIS® durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar el período inicial de tratamiento de 26 semanas, la mayoría de los pacientes decidieron continuar con la dosificación crónica.

Tras el inicio de ACVERIS® se observó una reducción de la actividad terminal del complemento y un aumento del recuento de plaquetas en relación con el valor basal. ACVERIS® redujo los signos de actividad de la MAT mediada por el complemento, como demostró el aumento del recuento medio de plaquetas desde el inicio hasta las 26 semanas. En el aHUS C10-004, el recuento medio (\pm SD) de plaquetas aumentó de $119 \pm 66 \times 10^9/L$ al inicio del estudio a $200 \pm 84 \times 10^9/L$ en una semana; este efecto se mantuvo durante 26 semanas (recuento medio de plaquetas (\pm SD) en la semana 26: $252 \pm 70 \times 10^9/L$). La función renal, medida por la TFGe, mejoró durante el tratamiento con ACVERIS®. Veinte de los 24 pacientes que requerían diálisis al inicio del estudio pudieron interrumpirla durante el tratamiento con ACVERIS®. En la Tabla 8 se resumen los resultados de eficacia del estudio C10-004 sobre el SHUa.

Tabla 8: Resultados de eficacia en el estudio prospectivo de SHUa C10-004

Parámetro de eficacia	Estudio aHUS C10-004 (N = 41) A las 26 semanas
Cambio en el recuento de plaquetas hasta la semana 26 ($10^9/L$)	111 (-122, 362)
Normalización hematológica, n (%)	36 (88)
Mediana de la duración de la normalización hematológica, semanas (intervalo) ¹	46 (10, 74)
Respuesta completa de MAT, n (%)	23 (56)
Mediana de la duración de la respuesta completa de MAT, semanas (intervalo) ¹	42 (6, 74)
Estado libre de eventos de MAT, n (%)	37 (90)

IC del 95%	77; 97
Tasa de intervención diaria de MAT, mediana (intervalo)	
Antes de ACVERIS®	0,63 (0, 1,38)
En tratamiento con ACVERIS®	0 (0, 0,58)

¹ Hasta el corte de datos (4 de septiembre de 2012), con una mediana de duración del tratamiento con ACVERIS® de 50 semanas (rango: 13 semanas a 86 semanas).

El tratamiento a más largo plazo con ACVERIS® (mediana de 52 semanas con un rango de 15 a 126 semanas) se asoció con una mayor tasa de mejoras clínicamente significativas en pacientes adultos con SHUa. Cuando el tratamiento con ACVERIS® se continuó durante más de 26 semanas, tres pacientes adicionales (63% de los pacientes en total) lograron una respuesta completa a la MAT y cuatro pacientes adicionales (98% de los pacientes en total) lograron una normalización hematológica. En la última evaluación, 25 de 41 pacientes (61%) lograron una mejora de la TFGe ≥ 15 mL/min/1,73m² con respecto al valor basal.

Myasthenia Gravis Generalizada Refractaria

Se utilizaron datos de 139 pacientes en dos estudios prospectivos controlados (Estudios C08-001 y ECU-MG-301), y un estudio de extensión abierto (Estudio ECU-MG-302) para evaluar la eficacia de ACVERIS® en el tratamiento de pacientes con MGg refractaria.

El estudio ECU-MG-301 (REGAIN) fue un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración sobre ACVERIS® en pacientes en los que habían fracasado terapias anteriores y seguían sintomáticos. Ciento dieciocho (118) de los 125 (94%) pacientes completaron el período de tratamiento de 26 semanas y 117 (94%) pacientes se inscribieron posteriormente en el estudio ECU-MG-302, un estudio abierto multicéntrico de extensión de la seguridad y la eficacia a largo plazo en el que todos los pacientes recibieron tratamiento con ACVERIS®.

En el estudio ECU-MG-301, los pacientes con MGG con una prueba serológica positiva para anticuerpos anti-AChR, clasificación clínica MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) clase II a IV y puntuación total MG-ADL ≥ 6 fueron asignados aleatoriamente a ACVERIS® (n = 62) o placebo (n = 63). Todos los pacientes incluidos en el estudio eran MGg refractarias y cumplían los siguientes criterios predefinidos:

- 1) Tratamiento fallido durante al menos un año con 2 o más terapias inmunosupresoras (ya sea en combinación o como monoterapia), es decir, los pacientes continuaron teniendo deterioro en las actividades de la vida diaria a pesar de las terapias inmunosupresoras O
- 2) Falló al menos una terapia inmunosupresora y requirió recambio plasmático crónico o IVIg para controlar los síntomas, es decir, los pacientes requieren PE o IVIg de forma regular para el tratamiento de la debilidad muscular al menos cada 3 meses durante los 12 meses anteriores.

Los pacientes recibieron la vacuna meningocócica antes de iniciar el tratamiento con ACVERIS® o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. En los estudios ECU-MG-301 y ECU-MG-302, la dosis de ACVERIS® en pacientes adultos con MGg refractaria fue de 900 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas, seguida de 1.200 mg en la semana 5 ± 2 días, y luego de 1.200 mg cada 14 ± 2 días durante toda la duración del estudio. ACVERIS® se administró en perfusión intravenosa durante 35 minutos.

La Tabla 9 presenta las características basales de los pacientes con MGg refractaria reclutados en el Estudio ECU-MG-301.

Tabla 9: Características demográficas de los pacientes del estudio ECU-MG-301

	ACVERIS® (n=62)	Placebo (n=63)
Edad al diagnóstico de MG (años), Media (mín, máx)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Mujeres, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Duración de la MG (años), Media (mín., máx,)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
Puntuación inicial MG-ADL		
Media (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediana	10,0	9,0
Puntuación inicial QMG		
Media (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediana	17,0	16,0
≥3 Terapias inmunosupresoras previas* desde el diagnóstico, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Número de pacientes con exacerbaciones previas desde el diagnóstico, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Número de pacientes con crisis previas de MG desde el diagnóstico, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Asistencia respiratoria previa desde el diagnóstico, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Cualquier intubación previa desde el diagnóstico (MGFA clase V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Los inmunosupresores incluyen, entre otros, los corticosteroides, la azatioprina, el micofenolato, el metotrexato, la ciclosporina, el tacrolimus o la ciclofosfamida.

El criterio de valoración primario del estudio ECU-MG-301 fue el cambio respecto al valor basal en la puntuación total del Perfil de Actividades de la Vida Diaria en la MG (MG-ADL, una medida de resultados comunicada por el paciente y validada en la MGg) en la semana

26. El análisis primario de la MG-ADL fue un ANCOVA de peor rango con un rango medio de 56,6 para ACVERIS® y 68,3 para placebo, basado en 125 pacientes del estudio ($p=0,0698$).

El criterio de valoración secundario clave fue el cambio con respecto al valor basal en la puntuación total del Sistema de Puntuación Cuantitativa de la MG (QMG, una medida de resultados comunicada por los médicos y validada en la MGg) en la semana 26. El análisis primario del QMG fue un ANCOVA de peor rango con un rango medio de 54,7 para ACVERIS® y 70,7 para placebo, basado en 125 pacientes del estudio ($p=0,0129$).

En la tabla 10 se presentan los resultados de eficacia de los análisis de medidas repetidas preespecificados de los criterios de valoración primarios y secundarios.

Tabla 10: Resultados de eficacia de ECU-MG-301. Cambios desde el inicio hasta la semana 26

Criterios de valoración de la eficacia: Variación de la puntuación total con respecto al valor basal a la Semana 26	ACVERIS® (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Cambio de ACVERIS® en relación con placebo - Diferencia de medias LS (IC 95%)	Valor p (mediante análisis de medidas repetidas)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	- 2,3(0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

SEM= Error estándar de la media CI= Intervalo de confianza, MGC= Myasthenia Gravis Compuesta, MG-QoL15= Myasthenia Gravis, Calidad de vida 15

En el estudio ECU-MG-301, una respuesta clínica en la puntuación total MG-ADL se definió como una mejora de al menos 3 puntos. La proporción de respondedores clínicos en la semana 26 sin terapia de rescate fue del 59,7% con ACVERIS® frente al 39,7% con placebo ($p=0,0229$).

En el estudio ECU-MG-301, una respuesta clínica en la puntuación total del QMG se definió como una mejora de al menos 5 puntos. La proporción de respondedores clínicos en la

semana 26 sin terapia de rescate fue del 45,2% con ACVERIS® frente al 19% con placebo (p=0,0018).

La tabla 11 presenta un resumen de los pacientes que notificaron un deterioro clínico y de los pacientes que requirieron tratamiento de rescate a lo largo de las 26 semanas.

Tabla 11: Deterioro clínico y terapia de rescate en ECU-MG-301

Variable	Estadística	Placebo (N=63)	ACVERIS® (N=62)
Número total de pacientes que notifican deterioro clínico	n (%)	15 (23.8)	6 (9,7)
Número total de pacientes que requieren terapia de rescate	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

De los 125 pacientes incluidos en el estudio ECU-MG-301, 117 se inscribieron posteriormente en un estudio de extensión a largo plazo (estudio ECU-MG-302), en el que todos recibieron ACVERIS®. Los pacientes que fueron tratados previamente con ACVERIS® en el estudio ECU-MG-301 siguieron demostrando un efecto sostenido de ACVERIS® en todas las medidas (MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15) durante 130 semanas adicionales de tratamiento con ACVERIS® en el estudio ECU-MG-302. Para los pacientes que recibieron placebo en el Estudio ECU-MG-301 (grupo placebo/ACVERIS® del Estudio ECU-MG-302), la mejoría se produjo tras iniciar el tratamiento con ACVERIS® y se mantuvo durante más de 130 semanas en el Estudio ECU-MG-302. La figura 1 presenta el cambio respecto al valor basal tanto en MG-ADL (A) como en QMG (B) tras 26 semanas de tratamiento en el estudio ECU-MG-301 y tras 130 semanas de tratamiento (n = 80 pacientes) en el estudio ECU-MG-302.

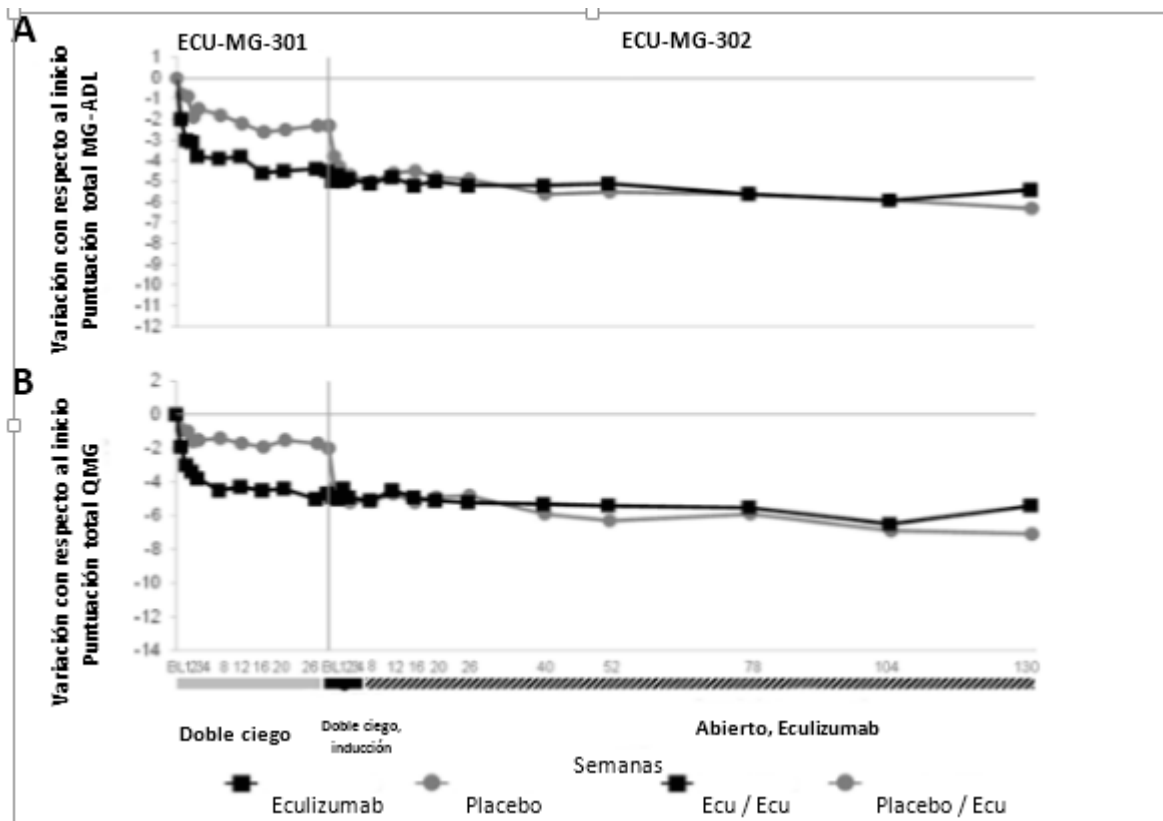


Figure 1: Cambios medios desde el inicio en MG-ADL (1A) y QMG (1B) durante los estudios ECU-MG-301 y ECU-MG-302

En el estudio ECU-MG-302, los médicos tuvieron la opción de ajustar las terapias inmunosupresoras de base. En este contexto, el 65,0% de los pacientes disminuyeron la dosis diaria de al menos 1 tratamiento inmunosupresor (TIS); El 43,6% de los pacientes suspendieron una TIS existente. La razón más frecuente para cambiar el tratamiento con TIS fue la mejoría de los síntomas de MG.

Veintidós (22) (17,6%) pacientes ancianos refractarios a la MGg (> 65 años de edad) fueron tratados con ACVERIS® en los estudios clínicos. No se observaron diferencias sustanciales en la seguridad y eficacia en relación con la edad.

Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

Se utilizaron datos de 143 pacientes en un estudio controlado (Estudio ECU-NMO-301) y de 119 pacientes que continuaron en un estudio de extensión abierto (Estudio ECU-NMO-302) para evaluar la eficacia y la seguridad de ACVERIS® en el tratamiento de pacientes con NMOSD.

El estudio ECU-NMO-301 fue un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico de ACVERIS® en pacientes con NMOSD.

En el estudio ECU-NMO-301, los pacientes con NMOSD con una prueba serológica positiva para anticuerpos anti-AQP4, antecedentes de al menos 2 recaídas en los últimos 12 meses

o 3 recaídas en los últimos 24 meses con al menos 1 recaída en los 12 meses anteriores al cribado y una puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) ≤ 7 , fueron aleatorizados 2:1 a ACVERIS® (n = 96) o placebo (n = 47). Se permitió que los pacientes recibieran terapias inmunosupresoras de fondo a dosis estables durante el estudio, con exclusión de rituximab y mitoxantrona.

Los pacientes recibieron la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con ACVERIS® o recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. En el programa de desarrollo clínico de ACVERIS® NMOSD, la dosis de ACVERIS® en pacientes adultos con NMOSD fue de 900 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas, seguida de 1200 mg en la semana 5 ± 2 días, y luego 1200 mg cada 14 ± 2 días durante toda la duración del estudio. ACVERIS® se administró en perfusión intravenosa durante 35 minutos.

La mayoría (90,9%) de los pacientes eran mujeres. Aproximadamente la mitad eran blancos (49,0%). La mediana de edad en el momento de la primera dosis del medicamento del estudio fue de 45 años.

Tabla 12: Historial de enfermedad de los pacientes y características basales en el estudio ECU-NMO-301

Variable	Estadística	Placebo (N = 47)	ACVERIS® (N = 96)	Total (N = 143)
Historia de NMOSD				
Edad en el momento de la presentación clínica inicial de NMOSD (años)	Media (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediana	38,0	35,5	36,0
	Mín, Máx	12, 73	5, 66	5, 73
Tiempo transcurrido desde la clínica inicial de NMOSD	Media (SD)	6,601	8,156	7,645
Presentación a la primera dosis del medicamento del estudio (años)		(6,5863)	(8,5792)	(7,9894)
	Mediana	3,760	5,030	4,800
	Mín, Máx	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Tasa histórica anualizada de recaídas en los 24 meses anteriores al cribado	Media (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediana	1,92	1,85	1,92
	Mín, Máx	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
Características iniciales				
Puntuación EDSS inicial	Media (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)

	Mediana	4,00	4,00	4,00
	Mín, Máx	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Sin uso de TIS al inicio	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Abreviaturas: TRA = tasa de recaída adjudicada; EDSS = Escala ampliada del estado de discapacidad; TIS = terapia inmunosupresora; Máx = máximo; Mín = mínimo; NMOSD = trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; SD – desviación estándar.

El criterio de valoración primario del estudio ECU-NMO-301 fue el tiempo transcurrido hasta la primera recaída durante el estudio, determinado por un comité independiente que no conocía el tratamiento. Se observó un efecto significativo del ACVERIS® en comparación con el placebo en el tiempo transcurrido hasta la primera recaída durante el estudio (reducción relativa del riesgo del 94%; cociente de riesgos 0,058; $p < 0,0001$) (Figura 2). Los pacientes tratados con ACVERIS® experimentaron una mejoría similar en el tiempo transcurrido hasta la primera recaída declarada en el estudio, con o sin tratamiento concomitante con TIS.

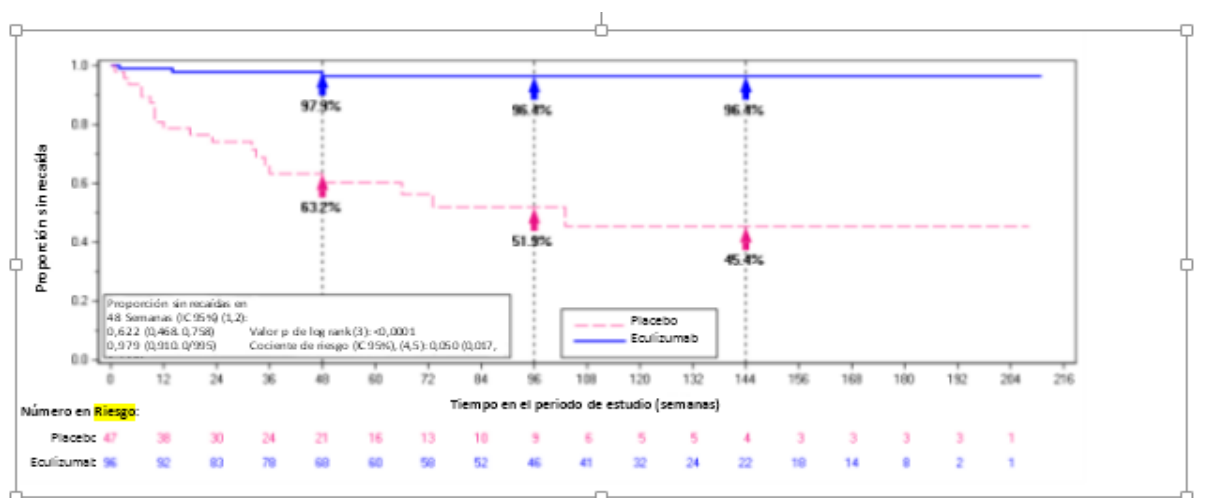


Figura 2: Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo transcurrido hasta la primera recaída adjudicada durante el estudio en el estudio ECU-NMO-301 - Conjunto de análisis completo

Nota: Los pacientes que no experimentaron una recaída durante el estudio fueron censurados al final del periodo de estudio.

Los análisis estratificados se basan en cuatro estratos de aleatorización:

- (i) EDSS baja en la aleatorización ($\leq 2,0$), (ii) EDSS alta ($\geq 2,5$ a ≤ 7) y sin tratamiento en la aleatorización, (iii) EDSS alta ($\geq 2,5$ a ≤ 7) y continuación con el mismo TIS(s) desde la última recaída en la aleatorización, (iv) EDSS alta ($\geq 2,5$ a ≤ 7) y cambios en el TIS(s) desde la última recaída en la aleatorización.

1 Basado en el método del límite del producto de Kaplan-Meier.

2 Basado en la transformación complementaria log-log.

3 Basado en una prueba de log-rank estratificada.

4 Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

5 Intervalo de confianza de Wald.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; EDSS = Escala ampliada del estado de discapacidad; TIS = terapia inmunosupresora

El cociente de la tasa de recaída anualizada (TRA) adjudicada en el estudio (IC del 95%) para ACVERIS® en comparación con placebo fue de 0,045 (0,013, 0,151), lo que representa una reducción relativa del 95,5% en la TRA adjudicada en el estudio para los pacientes tratados con ACVERIS® en comparación con placebo ($p < 0,0001$) (Tabla 13).

Tabla 13: Tasa de recaída anualizada adjudicada durante el estudio en el estudio ECU-NMO-301 - Conjunto de análisis completo

Variable	Estadística	Placebo (N = 47)	ACVERIS® (N = 96)
Número total de recaídas	Suma	21	3
Número total de pacientes-año en el periodo de estudio	n	52,41	171,32
TRA ajustada adjudicada ^a	Valor	0,350	0,016
	IC del 95%	0,199, 0,616	0,005, 0,050
Efecto del tratamiento ^a	Relación de tasas (ACVERIS®/placebo)	...	0,045
	IC del 95%	...	0,013, 0,151
	valor p	...	< 0,0001
^a Basado en una regresión de Poisson ajustada por estratos de aleatorización y TRA histórica en los 24 meses anteriores al cribado. Abreviaturas: TRA = tasa de recaída adjudicada; IC = intervalo de confianza.			

En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes tratados con ACVERIS® presentaron tasas anualizadas reducidas de hospitalizaciones (0,04 para ACVERIS® frente a 0,31 para placebo), de administraciones de corticosteroides intravenosos para tratar las recaídas agudas (0,07 para ACVERIS® frente a 0,42 para placebo) y de tratamientos de recambio plasmático (0,02 para ACVERIS® frente a 0,19 para placebo).

La distribución de los cambios desde el inicio hasta el final del estudio en otros criterios de valoración secundarios favoreció al tratamiento con ACVERIS® frente al placebo en todas las medidas de discapacidad neurológica (puntuación EDSS [$p = 0,0597$] y mRS [p

nominal=0,0154]), discapacidad funcional (HAI [p nominal=0,0002]) y calidad de vida (EQ-5D VAS [p nominal=0,0309] e Índice EQ-5D [p nominal= 0,0077]).

Un análisis provisional del estudio ECU-NMO-302 demuestra una reducción significativa y clínicamente significativa de la TRA durante el estudio (según lo determinado por el médico tratante) con el tratamiento con ACVERIS®, basado en el cambio medio (mínimo, máximo) (-1,829 [-6,38, 1,63], p<0,0001) de la TRA histórica (24 meses antes del cribado en el estudio ECU-NMO-301).

En el estudio ECU-NMO-302, los médicos tuvieron la opción de ajustar las terapias inmunosupresoras de base. En este contexto, el cambio más frecuente en el tratamiento inmunosupresor fue la disminución de la dosis de inmunosupresor, que se produjo en el 18,5% de los pacientes. Además, el 6,7% de los pacientes suspendieron una TIS existente. ACVERIS® (ACVERIS®) no se ha estudiado para el tratamiento de las recaídas agudas en pacientes con NMOSD.

Población pediátrica

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Un total de 7 pacientes pediátricos con HPN, con una mediana de peso de 57,2 kg (rango de 48,6 a 69,8 kg) y edades comprendidas entre los 11 y los 17 años (mediana de edad: 15,6 años), recibieron ACVERIS® en el estudio M07-005.

El tratamiento con ACVERIS® en el régimen de dosificación propuesto en la población pediátrica se asoció con una reducción de la hemólisis intravascular medida por el nivel sérico de LDH. También dio lugar a una marcada disminución o eliminación de las transfusiones de sangre, y a una tendencia hacia una mejora global de la función general. La eficacia del tratamiento con ACVERIS® en pacientes pediátricos con HPN parece ser coherente con la observada en pacientes adultos con HPN incluidos en los estudios pivotaes de HPN (C04-001 y C04-002) (Tabla 3 y 14).

Tabla 14: Resultados de eficacia en HPN pediátrica. Estudio M07-005

	Media (SD)	Valor p	
		Rango con signo de Wilcoxon	Prueba t pareada
Cambio del valor basal a las 12 semanas del valor de LDH (U/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/L × Día)	-60,634 (72,916)	0,0156	0,0350
Variación de la hemoglobina libre en plasma (mg/dL) con respecto al valor basal a las 12	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232

semanas			
Cambio con respecto al valor inicial del tamaño del clon de glóbulos rojos de tipo III (porcentaje de células aberrantes)	1,80 (358,1)		
Cambio desde el inicio a las 12 semanas de la escala PedsQL™ 4.0 Generic Core (pacientes)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Cambio desde el inicio a las 12 semanas de la escala PedsQL™ 4.0 Generic Core (padres)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Cambio respecto al valor basal a las 12 semanas de Fatiga multidimensional PedsQL (pacientes)™	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Cambio respecto al valor basal a las 12 semanas de Fatiga multidimensional PedsQL (padres)™	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Síndrome Urémico Hemolítico Atípico

Un total de 15 pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre los 2 meses y los 12 años) recibieron ACVERIS® en el estudio C09-001r sobre el SHUa. El 47% de los pacientes tenían una mutación identificada del factor regulador del complemento o un autoanticuerpo. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de SHU hasta la primera dosis de ACVERIS® fue de 14 meses (rango <1.110 meses). La mediana de tiempo transcurrido desde la manifestación actual de microangiopatía trombótica hasta la primera dosis de ACVERIS® fue de 1 mes (intervalo <1 a 16 meses). La duración media del tratamiento con ACVERIS® fue de 16 semanas (intervalo de 4 a 70 semanas) para los niños de < 2 años de edad (n=5) y de 31 semanas (intervalo de 19 a 63 semanas) para los niños de 2 a <12 años de edad (n=10).

En general, los resultados de eficacia en estos pacientes pediátricos parecían coherentes con lo observado en los pacientes incluidos en los estudios pivotaes del SHUa C08-002 y C08-003 (Tabla 6). Ningún paciente pediátrico requirió nueva diálisis durante el tratamiento con ACVERIS®.

Tabla 15: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos incluidos en el estudio aHUS C09-001r

Parámetro de eficacia	<2 años (n=5)	2 a <12 años (n=10)	<12 años (n=15)
Pacientes con normalización del recuento de plaquetas, n (%)	4 (80)	10(100)	14 (93)
Respuesta completa de MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Tasa de intervención diaria de MAT, mediana			

(intervalo)			
Antes de ACVERIS®	1 (0, 2)	<1 (0,07, 1,46)	<1 (0, 2) 0
En tratamiento con ACVERIS®	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	(0, <1)
Pacientes con mejora de la TFGe ≥ 15 mL/min/1,73m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

En los pacientes pediátricos con menor duración de la manifestación clínica actual de microangiopatía trombótica (MAT) grave antes del ACVERIS®, hubo control de la MAT y mejoría de la función renal con el tratamiento con ACVERIS® (Tabla 15).

En los pacientes pediátricos con mayor duración de la manifestación clínica actual grave de MAT antes del ACVERIS®, hubo control de la MAT con el tratamiento con ACVERIS®. Sin embargo, la función renal no se modificó debido a un daño renal irreversible previo (Tabla 16).

Tabla 16: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos del estudio C09-001r según la duración de la manifestación clínica actual de microangiopatía trombótica grave (MAT)

	Duración de la manifestación clínica actual grave de MAT	
	< 2 meses N=10 (%)	>2 meses N=5 (%)
Normalización del recuento de plaquetas	9 (90)	5(100)
Estado libre de eventos de MAT	8 (80)	3 (60)
Respuesta completa de MAT	7 (70)	0
mejora de la eGFR ≥ 15 mL/min/1,73m ²	7 (70)	0*

*Un paciente consiguió mejorar su TFGe tras el trasplante renal

Un total de 22 pacientes pediátricos y adolescentes (de edades comprendidas entre los 5 meses y los 17 años) recibieron ACVERIS® en el estudio aHUS C10-003.

En el estudio C10-003, los pacientes que se inscribieron en el estudio debían tener un recuento de plaquetas < límite inferior del rango normal (LLN), evidencia de hemólisis como una elevación de la LDH sérica por encima de los límites superiores de la normalidad y un nivel de creatinina sérica ≥ 97 percentil para la edad sin necesidad de diálisis crónica. La mediana de edad de los pacientes fue de 6,5 años (rango: de 5 meses a 17 años). Los pacientes incluidos en el aHUS C10-003 tenían un nivel de ADAMTS-13 superior al 5%. El 50% de los pacientes tenían una mutación identificada del factor regulador del complemento o un autoanticuerpo. Un total de 10 pacientes recibieron EP/PI antes de ACVERIS®. La

Tabla 17 resume las principales características clínicas y relacionadas con la enfermedad de los pacientes incluidos en el Estudio aHUS C10-003.

Tabla 17: Características basales de los pacientes pediátricos y adolescentes incluidos en el estudio aHUS C10-003

Parámetro	1 mes a <12 años (N = 18)	Todos los pacientes (N = 22)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SHU hasta la primera dosis del estudio (meses) mediana (mín., máx.)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03,191)
Tiempo transcurrido desde la manifestación clínica actual de MAT hasta la primera dosis del estudio (meses), mediana (mín., máx.)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Recuento inicial de plaquetas ($\times 10^9/L$), mediana (mín, máx)	110 (19, 146)	91 (19,146)
LDH basal (U/L) mediana (mín, máx)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
TFGe basal (mL/min/1,73m ²), mediana (mín, máx)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Los pacientes con SHUa C10-003 recibieron ACVERIS® durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar el período inicial de tratamiento de 26 semanas, la mayoría de los pacientes decidieron continuar con la dosificación crónica. Se observó una reducción de la actividad terminal del complemento en todos los pacientes tras el inicio de ACVERIS®. ACVERIS® redujo los signos de actividad de la MAT mediada por el complemento, como demostró el aumento del recuento medio de plaquetas desde el inicio hasta las 26 semanas. El recuento medio (\pm SD) de plaquetas aumentó de $88 \pm 42 \times 10^9/L$ al inicio del estudio a $281 \pm 123 \times 10^9/L$ en una semana; este efecto se mantuvo durante 26 semanas (recuento medio de plaquetas (\pm SD) en la semana 26: $293 \pm 106 \times 10^9/L$). La función renal, medida por la TFGe, mejoró durante el tratamiento con ACVERIS®. Nueve de los 11 pacientes que necesitaron diálisis al inicio del estudio dejaron de necesitarla tras el día 15 de tratamiento con ACVERIS®. Las respuestas fueron similares en todas las edades, desde los 5 meses hasta los 17 años. En el SHUa C10-003, las respuestas a ACVERIS® fueron similares en pacientes con y sin mutaciones identificadas en genes que codifican proteínas del factor regulador del complemento o autoanticuerpos contra el factor H.

La Tabla 18 resume los resultados de eficacia del aHUS C10-003.

Tabla 18: Resultados de eficacia en el estudio prospectivo del SHUa C10-003

Parámetro de eficacia	de 1 mes a <12 años	Todos los pacientes

	(N = 18) A las 26 semanas	(N = 22) A las 26 semanas
Normalización hematológica completa, n (%) Mediana	14 (78)	18 (82)
Duración de la normalización hematológica completa, semanas (intervalo) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Respuesta completa de MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Mediana de la duración de la respuesta completa de MAT, semanas (intervalo) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Estado libre de eventos de MAT, n (%)	17 (94)	21 (96)
IC del 95%	NA	77; 99
Tasa de intervención diaria de MAT, mediana (intervalo)		
Antes del tratamiento con ACVERIS®, la mediana de	NA	0.4 (0, 1.7)
En tratamiento con ACVERIS®, la mediana	NA	0 (0, 1.01)
mejora de la TFG _e ≥15 mL/min/ 1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Cambio en la TFG _e (≥15 mL/min/1,73•m ²) a las 26 semanas, mediana (intervalo)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Mejoría de CKD por estadio ≥1, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Estado libre de eventos de PE/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Nuevo estado libre de eventos de diálisis, n (%)	18 (100)	22 (100)
IC del 95%	NA	85;100

¹ Hasta el corte de datos (12 de octubre de 2012), con una mediana de duración del tratamiento con ACVERIS® de 44 semanas (rango: 1 dosis a 88 semanas).

El tratamiento a más largo plazo con ACVERIS® (mediana de 55 semanas con un rango de 1 día a 107 semanas) se asoció con una mayor tasa de mejoras clínicamente significativas en pacientes pediátricos y adolescentes con SHUa. Cuando el tratamiento con ACVERIS® se continuó durante más de 26 semanas, un paciente adicional (68% de los pacientes en total) logró una Respuesta Completa de MAT y dos pacientes adicionales (91% de los pacientes en total) lograron una normalización hematológica. En la última evaluación, 19 de 22 pacientes (86%) lograron una mejora de la TFG_e ≥ 15 mL/min/1,73m² con respecto al valor basal. Ningún paciente requirió nueva diálisis con ACVERIS®.

Miastenia Gravis Generalizada Refractaria

Un total de 11 pacientes pediátricos con MGg refractaria recibieron ACVERIS® en el estudio ECU-MG-303. La mediana (intervalo) del peso corporal de los pacientes tratados fue de 59,7 kg (37,2 a 91,2 kg) al inicio del estudio, y la mediana (intervalo) de la edad de 15 años (12 a

17 años) en el momento del cribado. Todos los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes con MGg refractaria que presentaban una o más de las siguientes características:

1. Tratamiento fallido \geq 1 año con al menos 1 IST, definido como: (i) Debilidad persistente con afectación de las actividades de la vida diaria, o (ii) Exacerbación y/o crisis de miastenia gravis durante el tratamiento, o (iii) Intolerancia a los IST por efecto secundario o enfermedad(es) comórbida(s).

2. Requerir PE o IVIg de mantenimiento para controlar los síntomas (es decir, pacientes que requieren PE o IVIg de forma regular para el tratamiento de la debilidad muscular al menos cada 3 meses durante los últimos 12 meses previos al cribado).

Las características basales de los pacientes pediátricos con MGg refractaria incluidos en el estudio ECU-MG-303 se describen en la Tabla 19.

Tabla 19: Características demográficas de los pacientes del estudio ECU-MG-303

	ACVERIS® (n = 11)	
Mujeres	n (%)	9 (81.8%)
Duración de la MG (tiempo transcurrido desde el diagnóstico de MG hasta la fecha del primer fármaco del estudio [años])	Media (SD)	3.99 (2.909)
	Mediana (mín., máx.)	2.90 (0.1, 8.8)
Puntuación total inicial MG-ADL	Media (SD)	5.0 (5.25)
	Mediana (mín., máx.)	4.0 (0, 19)
Puntuación total inicial del QMG	Media (SD)	16.7 (5.64)
	Mediana (mín., máx.)	15.0 (10, 28)
Clasificación MGFA en el cribado	n (%)	
IIa		2 (18.2)
IIb		3 (27.3)
IIIa		3 (27.3)
IIIb		0
IVa		3 (27.3)
IVb		0
Pacientes con exacerbación previa de MG incluida la crisis de MG desde el diagnóstico	n (%)	
No		4 (36.4)

Sí		7 (63.6)
Exacerbación		6 (54.5)
Crisis de MG		3 (27.3)
Tratamiento crónico con IVIg al inicio del estudio	n (%)	
Sí		6 (54.5)
No		5 (45.5)
Número de terapias inmunosupresoras al inicio del estudio	n (%)	
0		2 (18.2)
1		4 (36.4)
2		5 (45.5)
Pacientes con algún tratamiento inmunosupresor ^a al inicio del estudio n (%)	n (%)	
Corticosteroides		8 (72.7)
Azatioprina		1 (9.1)
Micofenolato mofetilo		2 (18.2)
Tacrolimus		3 (27.3)

^a Las terapias inmunosupresoras incluían corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetilo o tacrolimus. Ningún paciente recibió ciclosporina, ciclofosfamida o metotrexato al inicio del estudio.

Abreviaturas: IVIg = inmunoglobulina intravenosa; máx = máximo; MG = Miastenia Gravis; MG-ADL = perfil de actividades de la vida diaria de la Miastenia Gravis; MGFA = Fundación de la Miastenia Gravis de America; mín = mínimo; QMG = puntuación cuantitativa de la Miastenia Gravis para la gravedad de la enfermedad; SD = desviación estándar.

El criterio de valoración primario del estudio ECU-MG-303 fue el cambio con respecto al valor basal en la puntuación total del QMG a lo largo del tiempo, independientemente del tratamiento de rescate. Los pacientes pediátricos tratados con Soliris demostraron una mejoría estadísticamente significativa con respecto al valor basal en la puntuación total del QMG a lo largo del período de tratamiento de evaluación primaria de 26 semanas. Los resultados del criterio de valoración primario y secundario principal del estudio ECU-MG-303 se incluyen en la Tabla 20.

La eficacia del tratamiento con ACVERIS® en pacientes pediátricos con MGg refractaria fue coherente con la observada en pacientes adultos con MGg refractaria incluidos en el estudio pivotal ECU-MG-301 (Tabla 10).

Tabla 20: Resultados de eficacia en el estudio ECU-MG-303

Criterios de valoración de la eficacia: Cambio en la puntuación total desde el inicio en la semana 26	LS Media (SEM) 95% CI
QMG	-5.8 (1.2) (-8.40, -3.13) n ^a = 10
Puntuación total MG-ADL	-2.3 (0.6) (-3.63, -1.03) n ^a = 10
Puntuación total de la MGC	-8.8 (1.9) (-12.93, -4.69) n ^a = 9

^an es el número de pacientes en la semana 26

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza; LS = mínimos cuadrados; MG-ADL = perfil de actividades de la vida diaria de la Miastenia Gravis; MGC = Miastenia Gravis Compuesta; QMG = puntuación cuantitativa de la Miastenia Gravis para la gravedad de la enfermedad; SEM = error estándar de la media; VAS = escala analógica visual.

En el estudio ECU-MG-303, una respuesta clínica en las puntuaciones totales de QMG y MG-ADL se definió como una mejora de al menos 5 puntos y 3 puntos con respecto al valor inicial, respectivamente. La proporción de respondedores clínicos en las puntuaciones

totales de QMG y MG-ADL en la semana 26, independientemente del tratamiento de rescate, fue del 70% y del 50%, respectivamente. Los 10 pacientes que completaron la visita en la Semana 26 consiguieron una mejora del Estado Post-Intervención de la MGFA (MGFA-PIS) en la Semana 26. Siete (70%) pacientes lograron una manifestación mínima de MGFA refractaria en la Semana 26.

Se observó un evento de deterioro clínico (crisis de MG) en 1 paciente (9,1%) durante el Período de Tratamiento de Evaluación Primaria que requirió terapia de rescate (PE) que se administró entre las visitas de estudio de la Semana 22 y la Semana 24. Como resultado y debido a la decisión del médico, este paciente no tuvo QMG, MG-ADL u otras evaluaciones de eficacia después de la Semana 20 y no entró en el período de extensión.

Durante el Período de Tratamiento de Evaluación Primaria en pacientes pediátricos con MGg refractaria (estudio ECU-MG-303), 1 de 11 pacientes (9,1%) disminuyó la dosis diaria de anticolinesterasa y 3 de 11 pacientes (27,3%) disminuyeron su dosis diaria de corticosteroide, debido a la mejoría de los síntomas de MG.

Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

ACVERIS® no se ha evaluado en pacientes pediátricos con NMOSD.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con ACVERIS® en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento de NMOSD (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Farmacocinética y metabolismo de medicamentos

Biotransformación

Los anticuerpos humanos sufren una digestión endocítica en las células del sistema reticuloendotelial. ACVERIS® sólo contiene aminoácidos naturales y no tiene metabolitos activos conocidos. Los anticuerpos humanos son catabolizados predominantemente por enzimas lisosomales en pequeños péptidos y aminoácidos.

Eliminación

No se han realizado estudios específicos para evaluar las vías de excreción/eliminación hepática, renal, pulmonar o gastrointestinal de ACVERIS®. En los riñones normales, los anticuerpos no se excretan y quedan excluidos de la filtración por su tamaño.

Parámetros farmacocinéticos

En 40 pacientes con HPN, se utilizó un modelo 1-compartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos tras dosis múltiples. El aclaramiento medio fue de $0,31 \pm 0,12$ mL/h/kg, el volumen medio de distribución fue de $110,3 \pm 17,9$ mL/kg y la semivida media de eliminación fue de $11,3 \pm 3,4$ días. El estado estacionario se alcanza a las 4 semanas utilizando el régimen de dosificación para adultos con HPN.

En los pacientes con HPN, la actividad farmacodinámica se correlaciona directamente con las concentraciones séricas de ACVERIS® y el mantenimiento de niveles valle por encima de ≥ 35 microgramos/mL produce un bloqueo esencialmente completo de la actividad hemolítica en la mayoría de los pacientes con HPN.

Se realizó un segundo análisis PK poblacional con un modelo compartimental estándar 1 sobre los datos PK de dosis múltiples de 37 pacientes con SHUa que recibieron la pauta recomendada de ACVERIS® en los estudios C08-002A/B y C08-003A/B. En este modelo, el aclaramiento de ACVERIS® para un paciente típico con SHUa que pesa 70 kg fue de 0,0139 L/h y el volumen de distribución fue de 5,6 L. La semivida de eliminación fue de 297 h (aproximadamente 12,4 días).

El segundo modelo PK poblacional se aplicó a los datos PK de dosis múltiples de 22 pacientes pediátricos con SHUa que recibieron la pauta recomendada de ACVERIS® en el SHUa C10-003. El aclaramiento y el volumen de distribución de ACVERIS® dependen del peso, lo que constituye la base de una pauta posológica basada en el peso en pacientes pediátricos (ver sección 4.2). Los valores de aclaramiento de ACVERIS® en pacientes pediátricos con SHUa fueron de 10,4, 5,3 y 2,2 mL/h con un peso corporal de 70, 30 y 10 kg, respectivamente; y los correspondientes valores de volumen de distribución fueron de 5,23, 2,76 y 1,21 L, respectivamente. La semivida de eliminación correspondiente permaneció prácticamente inalterada en un intervalo de 349 a 378 h (aproximadamente 14,5 a 15,8 días).

También se evaluaron el aclaramiento y la semivida de ACVERIS® durante las intervenciones de recambio plasmático. El intercambio plasmático produjo un descenso de aproximadamente el 50% en las concentraciones de ACVERIS® tras una intervención de 1 hora y la semivida de eliminación de ACVERIS® se redujo a 1,3 horas. Se recomienda una dosis suplementaria cuando se administre ACVERIS® a pacientes con SHUa que reciban perfusión o recambio plasmático (ver sección 4.2).

Todos los pacientes con SHUa tratados con ACVERIS®, cuando se administró según las recomendaciones, demostraron una reducción rápida y sostenida de la actividad terminal del complemento. En los pacientes con SHUa, la actividad farmacodinámica se correlaciona directamente con las concentraciones séricas de ACVERIS® y el mantenimiento de niveles valle de aproximadamente 50-100 microgramos/mL da lugar a un bloqueo esencialmente completo de la actividad terminal del complemento en todos los pacientes con SHUa.

Los parámetros PK son consistentes en las poblaciones de pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y NMOSD.

La actividad farmacodinámica medida por concentraciones de C5 libre de $<0,5$ ug/mL, se correlaciona con un bloqueo esencialmente completo de la actividad terminal del complemento en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y NMOSD.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios específicos para evaluar la farmacocinética de ACVERIS® en poblaciones especiales de pacientes identificadas por sexo, raza, edad (geriátricos) o presencia de insuficiencia renal o hepática. El análisis de la PK poblacional de los datos recogidos en los estudios realizados en pacientes con HPN, SHUa, MGg y NMOsd mostró que el sexo, la raza, la edad (geriátrica) o la presencia de insuficiencia renal o hepática no influyen en la PK de ACVERIS®. El peso corporal fue una covariable significativa que dio lugar a un menor aclaramiento de ACVERIS® en pacientes pediátricos que requirieron una dosificación basada en el peso corporal en pacientes pediátricos.

Población pediátrica

La farmacocinética de ACVERIS® se evaluó en el Estudio M07-005 en pacientes pediátricos con HPN (de 11 a menos de 18 años) y en el estudio ECU-MG-303 en pacientes pediátricos con MGg refractaria (de edades comprendidas entre los 12 y los 18 años) con un régimen de dosis basado en el peso corporal.

El peso fue una covariable significativa que dio lugar a un menor aclaramiento de ACVERIS® 0,0105 L/h en los pacientes adolescentes con HPN.

Datos preclínicos sobre seguridad

La especificidad de ACVERIS® para C5 en suero humano se evaluó en dos estudios in vitro. La reactividad cruzada tisular del ACVERIS® se evaluó mediante la determinación de la unión a un panel de 38 tejidos humanos. La expresión de C5 en el panel de tejidos humanos examinado en este estudio es coherente con los informes publicados sobre la expresión de C5, ya que se ha informado de la presencia de C5 en el músculo liso, el músculo estriado y el epitelio tubular proximal renal. No se observó ninguna reactividad cruzada tisular inesperada.

No se han realizado estudios de reproducción animal con ACVERIS® debido a la falta de actividad farmacológica en especies no humanas.

En un estudio de toxicidad de 26 semanas realizado en ratones con un anticuerpo sustituto dirigido contra el C5 murino, el tratamiento no afectó a ninguno de los parámetros de toxicidad examinados. La actividad hemolítica durante el transcurso del estudio se bloqueó eficazmente tanto en ratones hembra como en ratones macho.

No se observaron efectos claros relacionados con el tratamiento ni efectos adversos en los estudios de toxicología reproductiva en ratones con un anticuerpo inhibidor del complemento terminal sustitutivo, que se utilizó para evaluar la seguridad reproductiva del bloqueo C5. Estos estudios incluían la evaluación de la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano, la toxicidad para el desarrollo y el desarrollo prenatal y postnatal.

Cuando la exposición materna al anticuerpo se produjo durante la organogénesis, se observaron dos casos de displasia retiniana y un caso de hernia umbilical entre 230 crías nacidas de madres expuestas a la dosis más alta del anticuerpo (aproximadamente 4 veces la dosis máxima recomendada de ACVERIS® en humanos, según una comparación de peso corporal); sin embargo, la exposición no aumentó la pérdida fetal ni la muerte neonatal. No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial genotóxico y carcinogénico del ACVERIS®.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Antes de la administración, la solución de ACVERIS® debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración.

Instrucciones:

La reconstitución y la dilución deben realizarse de acuerdo con las normas de buenas prácticas, en particular para el respeto de la asepsia.

Extraiga la cantidad total de ACVERIS® del (de los) vial(es) utilizando una jeringa estéril.

Transfiera la dosis recomendada a una bolsa de perfusión.

Diluir ACVERIS® hasta una concentración final de 5 mg/mL añadiéndolo a la bolsa de perfusión utilizando cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%) solución inyectable, cloruro sódico 4,5 mg/mL (0,45%) solución inyectable, o dextrosa al 5% en agua, como diluyente.

El volumen final de una solución diluida a 5 mg/mL es de 60 mL para dosis de 300 mg, 120 mL para dosis de 600 mg, 180 mL para dosis de 900 mg y 240 mL para dosis de 1.200 mg.

La solución debe ser clara e incolora.

Agitar suavemente la bolsa de perfusión que contiene la solución diluida para asegurar una mezcla completa del producto y el diluyente.

La solución diluida debe calentarse a temperatura ambiente antes de su administración mediante exposición al aire ambiente.

Deseche cualquier porción no utilizada que quede en un vial, ya que el producto no contiene conservantes.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación: 2026/04/27